

Osteodistrofia renal, GLA proteínas y vitamina K

C. Rotellar Rioja *

Resumen

La GLA proteína ósea u osteocalcina es una proteína vitamino-K-dependiente que se encuentra en el tejido óseo y que tiene una gran afinidad por los iones de calcio, presentando una estrecha relación con la osteocalcina plasmática. Ciertas experiencias han demostrado que la osteocalcina sanguínea es un buen marcador plasmático que refleja el estado metabólico e histológico del hueso.

Las evidencias de que todas las proteínas vitamino-K-dependientes son proteínas con afinidad sobre los iones de calcio, debido a la presencia en sus moléculas de los grupos GLA, pone a la vitamina K en primer plano de los estudios sobre los trastornos osteocálcicos. El acúmulo de la vitamina K₁ que algunos autores han observado en los enfermos hemodializados que presentan calcificaciones metastásicas nos permite sospechar que dicha vitamina tiene un cierto papel a jugar en el complicado contexto de la osteodistrofia renal.

Renal osteodystrophy, GLA proteins and vitamin K

The bone GLA protein, or osteocalcin, is one vitamin-K-dependent protein that is found in the bony tissue and has a great affinity by the calcium ion presenting a close relation with the plasmatic osteocalcin.

Some experiences have demonstrated that the plasmatic osteocalcin is a good plasmatic marker wich reflects the metabolism and histologic state of the bone.

The evidence that all the vitamin-K-dependent proteins are proteins with affinity over the calcium ions, because of the presence in their molecule of GLA group, situates the vitamin K in first place on osteocalcin disorders studies.

The vitamin K₁ accumulation that some authors have observed in hemodialyzed patients who present metastatic calcifications permits suspect that thease vitamin has a certain rôle in the complicated context of the renal osteodystrophy.

Introducción

Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo en los enfermos con insuficiencia renal crónica sometidos a un programa de hemodiálisis periódica producen un cuadro clínico, biológico y radiológico conocido como osteodistrofia re-

nal, en el que existen fundamentalmente dos componentes: hiperparatiroidismo relacionado con las lesiones típicas de osteítis fibrosa (1) y la osteomalacia ligada a la deficiencia de 1,25 dihidroxicolecalciferol (2) o de 25 hidroxicolecalciferol (3) o de 24,25 dihidroxicolecalciferol (4) o de fosfatos (5). La intoxicación aluminica, ya sea por contaminación de las aguas de diálisis o por la absorción intestinal de aluminio procedente de los compuestos quelantes de los fosfatos, ha producido la llamada osteomalacia aluminica generalmente resistente a los distintos metabolitos de la vitamina D (6).

Como podemos ver, las alteraciones del metabolismo óseo de estos enfermos tienen una patogenia multifactorial, en la que existe la posibilidad de que haya muchos factores todavía desconocidos. Actualmente se especula que la vitamina K se acumula en los enfermos dializados, pudiendo ser responsable de parte de las alteraciones osteocálcicas, así como de las calcificaciones de tejidos blandos que se observan en estos pacientes.

Vitamina K, las GLA proteínas y el calcio

La vitamina K fue descubierta en 1943 por Dam y Doisy (7), sabiéndose perfectamente en la actualidad que es esencial para la síntesis, en el hígado, de diversos factores de la coagulación como son: la protrombina, el factor VII, el IX y el X. Se sabe, asimismo, que la vitamina K es esencial para la síntesis de diversas proteínas plasmáticas cuya función es todavía desconocida (8). En 1974 (8) se demostró que la molécula funcional de protrombina contiene múltiples residuos de un aminoácido llamado ácido γ -carboxiglutámico (GLA). Este aminoácido está relacionado con el ácido glutámico y deriva de los residuos de glutamato gracias a la carboxilación de los mismos en el carbono γ -metileno. Estos residuos GLA tienen una afinidad muy intensa

* Clínica Renal. Barcelona.

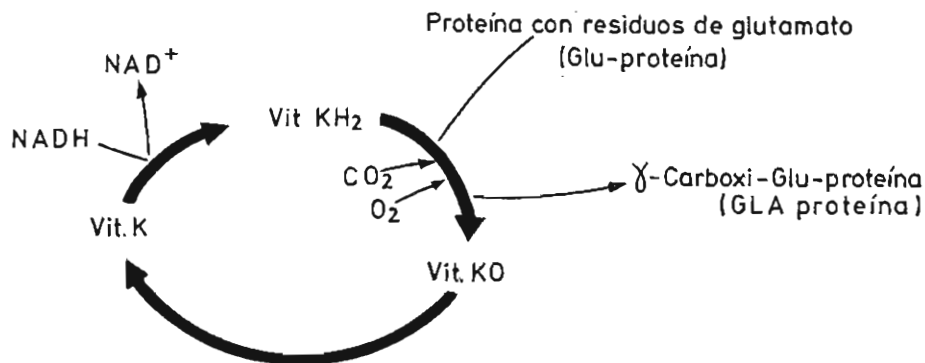


Fig. 1. Ciclo de la vitamina K.

por los iones de calcio (8); punto de sumo interés en el problema que nos ocupa.

En la figura 1 vemos como estas GLA proteínas se sintetizan durante el ciclo metabólico de la vitamina K, en la que ésta es oxidada, produciéndose la carboxilación de la proteína sobre los residuos de glutamato.

Las GLA proteínas son, por tanto, proteínas caracterizadas por la presencia en su molécula de ácido γ -carboxiglutámico cuya carboxilación depende de la vitamina K.

La protrombina es carboxilada de esta forma en sus residuos de ácido glutámico, para formar el compuesto GLA protrombina. Los residuos GLA, como hemos visto anteriormente, tienen una gran afinidad sobre los iones de calcio, lo que en este caso es de una importancia crucial para la activación de la protrombina. Existen muchas otras proteínas plasmáticas y tisulares dependientes de la vitamina K, que contienen estos grupos GLA, y es lógico pensar que estas GLA proteínas, que contienen unos «locus» con gran capacidad para unirse al calcio, estén relacionadas de alguna manera con el transporte y la concentración del mismo. Y así, se han encontrado GLA proteínas en los tejidos mineralizados como son: el hueso, los dientes e incluso las calcificaciones metastásicas (9).

La GLA proteína ósea u osteocalcina

Mauschka y col. (10) y Price y col. (11) descubrieron que estos grupos GLA existían en el hueso incorporados a una molécula de proteína, a cuyo conjunto lo llamaron GLA proteína ósea u osteocalcina.

La osteocalcina tiene un peso molecular de unos 5.800 daltons y contiene tres residuos de ácido γ -carboxiglutámico. Existe en el tejido óseo de varias especies, en una proporción que llega al 20 % de las proteínas no colágenas del hueso y del 1 al 2 % de todas las proteínas con-

tenidas en el tejido óseo (8). Lian y col. (12), en sus experiencias llevadas a cabo en gallinas midiendo el contenido de GLA proteína ósea en los huesos de los embriones tratados con warfarina y en los pollos recién nacidos sometidos a una dieta deficiente en vitamina K o tratados con dicumarol, han demostrado que para que se produzca la síntesis de osteocalcina se necesita la presencia de vitamina K, ya que en ambos casos se produjo un descenso notable de la osteocalcina a nivel óseo. Asimismo, en la enfermedad hemorrágica del recién nacido, éste presenta ciertos defectos óseos como son: calcificaciones e hipoplasia de los huesos nasales. Estas alteraciones están relacionadas con la toma de warfarina, por parte de la madre, durante el primer trimestre del embarazo, ya que, al parecer, es durante este período cuando el sistema vitamino-K-dependiente óseo del feto es más sensible al déficit de vitamina K (12).

Se ha visto también que la 1,25 dihidroxico- lcalciferol juega un cierto papel en la síntesis de osteocalcina, ya que Price y col. (13) han demostrado en la rata que la inyección de este metabolito de la vitamina D produce un ascenso de la osteocalcina plasmática.

Todas las experiencias parecen apuntar a que la función fundamental de la osteocalcina es la mineralización de la matriz ósea, por lo que el estudio sanguíneo y óseo de dicha GLA proteína puede ser un índice importante para valorar el estado metabólico del hueso.

Price y col. (14) han desarrollado por radio- inmunoensayo un método para la medición de la osteocalcina plasmática, que es un reflejo de su nivel óseo, ya que existen evidencias de que el aumento plasmático de la osteocalcina se debe a la liberación de la GLA proteína sintetizada en el hueso (11). La osteocalcina plasmática permite la valoración de la situación ósea de una forma más precisa que con las fosfatasas alcalinas o hidroxiprolina. Las fosfatasas alcalinas sufren variaciones sanguíneas que no

sólo dependen de la actividad ósea, ya que su nivel plasmático está influenciado por el hígado, el tracto gastrointestinal, la placenta, ciertos tumores, etc. Asimismo, la hidroxiprolina en orina puede alterarse por la dieta y por el metabolismo del colágeno sea o no óseo. Deftos y col. (15) han encontrado una correlación muy significativa entre la osteocalcina plasmática y ciertas enfermedades óseas como son: enfermedad de Paget, metástasis óseas, hiperparatiroidismo primario y osteodistrofia renal, encontrándose en esta última los valores más altos de osteocalcina sin existir variaciones apreciables entre las determinaciones pre y postdiálisis (tabla I).

TABLA I

Valores de osteocalcina plasmática en distintas situaciones, encontrados por Deftos y col.

	<i>Osteocalcina plasmática (ng/ml)</i> (Media ± SE)
Normales n = 109	6,78 ± 0,20
Enfermedad de Paget n = 9	21 ± 4,2
Hiperparatiroidismo primario n = 11	16,5 ± 1,7
Metástasis óseas n = 5	16 ± 2,6
Osteodistrofia renal	78,3 ± 14

La GLA proteína está presente también en las calcificaciones metastásicas, en los exudados subcutáneos calcificados en enfermos con esclerodermia y dermatomiositis (9) y en las litiasis urinarias cálcicas (16).

Vitamina K, GLA proteína ósea (osteocalcina), GLA proteínas y osteodistrofia renal

Como hemos visto, la osteocalcina plasmática es un buen índice del estado de actividad ósea. Aunque al parecer su síntesis depende más de los osteoblastos que de los osteoclastos, sus variaciones sanguíneas vendrán dadas, al fin y al cabo, por el ciclo de remodelación que sufra el hueso, ya que cuando la acción osteoclástica es más intensa el hueso libera osteocalcina, del mismo modo que ocurre con la hidroxiprolina. Su valoración para el estudio del estado óseo en los enfermos en diálisis parece mucho más precisa que la determinación de las fosfatasas alcalinas, puesto que estas últimas también varían, dependiendo del estado hepático, que en general está alterado en casi todos estos pacientes. Maluche y col. (17) han demostrado una correlación

cuantitativa entre el nivel de osteocalcina plasmática determinada por radioinmunoensayo y la histología ósea de 21 enfermos en diálisis. Los niveles plasmáticos de osteocalcina se encontraban elevados en 5 enfermos con osteomalacia, mucho más elevados en 11 pacientes con osteodistrofia renal mixta y extremadamente altos en 5 pacientes que sufrían un hiperparatiroidismo predominante; sin que existieran diferencias significativas en los niveles sanguíneos de 1,25 dihidroxicolecalciferol, fosfatasas alcalinas y hormona paratiroidea entre los tres grupos histológicos (tabla II).

TABLA II

Valores de osteocalcina plasmática en 21 enfermos dializados

	<i>Osteocalcina plasmática (ng/ml)</i> (Media ± SE)
Normales n = 109	6,78 ± 0,20
Osteomalacia n = 5	71,4 ± 28,1
Osteodistrofia mixta n = 11	257 ± 76,5
Hiperparatiroidismo n = 5	874 ± 210

Estos autores remarcan la facilidad con la que, gracias a la determinación de la osteocalcina plasmática, se puede diferenciar la osteomalacia del hiperparatiroidismo sin necesidad de recurrir a la biopsia ósea.

La síntesis de estas GLA proteínas (sea la osteocalcina u otras proteínas vitamino-K-dependientes) parece depender directamente del ciclo de la vitamina K, lo que nos hace pensar que un aumento de esta vitamina producirá un incremento tanto de las GLA proteínas óseas como de las no óseas con su gran afinidad sobre los iones de calcio, que favorecerán la producción de alteraciones del metabolismo cálcico e incluso la aparición de calcificaciones metastásicas. Siguiendo esta línea, Robert y col. (18) han estudiado los niveles plasmáticos de vitamina K₁ en los enfermos dializados, encontrando un aumento significativo de los niveles de vitamina K₁ circulante en aquellos pacientes que presentaban calcificaciones metastásicas sin que hubieran diferencias significativas entre los niveles plasmáticos de calcio, fosfatos o fosfatasas alcalinas, concluyendo que un aumento de los niveles circulantes de vitamina K₁ puede favorecer la aparición de calcificaciones metastásicas en los enfermos dializados.

En resumen, nos encontramos ante la pre-

sencia de un nuevo marcador del metabolismo óseo (la osteocalcina plasmática) que tiene una muy buena correlación con las alteraciones histológicas óseas que sufren los enfermos en diálisis y al mismo tiempo parece que puede existir la posibilidad de que la vitamina K sea un nuevo factor que favorezca las alteraciones osteocálicas y que quizá sólo sea otro más dentro del conjunto de causas no conocidas en la patogenia de la osteodistrofia renal.

Bibliografía

1. Bordier, P.; Marie, P., and Arnaud, C. D.: Evolution of renal osteodystrophy: Correlation of bone histomorphometry and serum mineral and immunoreactive parathyroid hormone; values before and after treatment with calcium carbonate or 25-hydroxycholecalciferol. *Kidney Int.*, 7:102, 1975.
2. Brickman, A. S.; Shevrard, D. S.; Jowsey, J.; Singer, F. R.; Baylink, D. J.; Maloney, N.; Massry, S. G.; Norman, A. W., and Coburn, J. W.: 1,25-dihydroxycholecalciferol: Effect of skeletal lesions and plasma parathyroid hormone in uremic osteodystrophy. *Arch. Intern. Med.*, 134:883, 1974.
3. Eastwood, J. B.; Harris, E.; Stamp, T. C. B., and De Wardener, H. E.: Vitamin D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet*, 2: 1.209, 1976.
4. Kanis, J. A.; Cundy, T.; Barlett, M.; Smith, R.; Heynen, G.; Warner, G. T., and Russell, R. G. G.: Is 24,25 dihydroxycholecalciferol a calcium regulating hormone in man? *Br. Med. J.*, 1:1.382, 1978.
5. Ahmed, K. Y.; Willis, M. R.; Skinner, R. K.; Varghese, Z.; Meinhard, E.; Bailod, R. A., and Morehead, J. F.: Persistent hypophosphatemia and osteomalacia in dialysis patients not on oral phosphate binders: response to DHT. *Lancet*, 2:438, 1976.
6. Ward, M. K.; Feest, T. G.; Ellis, H. A.; Parkinson, I. S.; Kerr, D. N. S.; Herrington, J., and Goode, G. L.: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet*, 1:841, 1978.
7. Dam, H., and Doisy, E. A.: In: Nobel lectures: physiology or medicine, 1942-1962. New York: Elsevier, 1964.
8. Gallop, P. M.; Lian, J. B., and Hauschka, P. V.: Carboxylated calcium-binding proteins and Vitamin K. *N. Engl. J. Med.*, 302:1.460, 1980.
9. Lian, J. B.; Pachman, L.; Partridge, N. E. H.; Gunderberg, C., and Gallop, P. M.: γ -Carboxyglutamate excretion: a marker in patients with ectopic calcification disorders. *Arthritis Rheum.*, 22:634, 1975. Abstract.
10. Mauschka, P. V.; Lian, J. B., and Gallop, P. M.: Direct identification of the calcium-binding amino acid γ -carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 72:3.925, 1975.
11. Price, P. A.; Otsuka, A. S.; Poser, J. W.; Kristaponis, J., and Raman, N.: Characterization of a γ -carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 73:1.147, 1976.
12. Lian, J. B.; Mauschka, P. V., and Gallop, M. P.: Properties and biosynthesis of a Vitamin K-dependent calcium binding protein in bone. *Federation Proc.*, 37:2.615, 1978.
13. Price, P. A., and Baukol, S. A.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells. *J. Biol. Chem.*, 255:11.660, 1980.
14. Price, P. A.; Parthemore, J. G., and Deftos, L. J.: New biochemical marker for bone metabolism: Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J. Clin. Invest.*, 66:878, 1980.
15. Deftos, J. L.; Parthemore, J. G., and Price, P. A.: Changes in plasma bone GLA protein during treatment of bone disease. *Calcif. Tissue Int.*, 34:121, 1982.
16. Lian, J. B.; Prien Jr., E. L.; Glimcher, M. J., and Gallop, P. M.: The presence of protein-bound γ -carboxyglutamic acid in calcium containing renal calculi. *J. Clin. Invest.*, 59:1.151, 1977.
17. Maluche, H. M.; Fougere, M. C.; Fanti, P., and Price, P. A.: Serum levels of bone GLA protein (BGP) predict underlying bone histology in dialyzed patients. 15th Annual meeting of the American Society of Nephrology, 12A, 1982. Abstract.
18. Robert, D.; Jorgetti, V.; Lacour, B.; Leclerc, M., and Drüeke, T.: Increased plasma Vitamin K₁ conc. (P-K₁) in hemodialyzed patients (HP) with vascular and soft tissue calcifications (calc.). 15th Annual meeting of the American Society of Nephrology, 65A, 1982. Abstract.